

# A DNS-repair mechanizmusok monogénes betegségei

DR. NAGY DÓRA

**Az emberi genomot a mindennapokban számos DNS-károsító hatás éri. A károsító ágensek a DNS-t sokféleképpen tudják módosítani. A DNS-repair mechanizmusok feladata ezeknek a lézióknak a kijavítása és a humán genom épségének megőrzése. Akár örökletes, akár környezeti tényezők okozta meghibásodásuk számos betegséghez vezethet.**

A genom stabilitásának megőrzése kulcsfontosságú az emberi szervezet számára. A mindennapi élet során a szervezetet számos genotoxikus hatás éri. Ezek többféle károsodást idézhetnek elő a DNS-ben: bázismódosulásokat, DNS-szálon belüli, szálak közötti, valamint a DNS és a fehérjék közötti keresztkötéseket, egyszálú vagy dupla szálú DNS-töréseket. Ezek gyakorisága változó. Míg a DNS-bázisokat érő oxidatív károsodások igen gyakoriak, addig a dupla szálú DNS-törések ritkábbak, viszont sokkal károsabbak lehetnek.

A genotoxikus hatások lehetnek exogének és endogének. Az exogén hatások közé tartoznak az ionizáló sugárzások és a kemoterápiás szerek (alkilálószer: metil-metanoszulfát, temozolomid; keresztkötő szerek: mitomycin C, ciszplatin; radiomimetikus vegyületek: bleomycin, phleomycin; az egyszálú DNS-törést okozó camptothecin; a dupla szálú DNS-törést okozó etoposid; a DNS-replikációt blokkoló hidroxürea). Az ionizáló sugárzás egyrészt extenzív báziskárosodást okozhat, másrészt nagy dózisban a radiolízis során keletkező szabad gyökök a DNS foszforibóz vázát képesek hasítani, ezáltal egyszálú

és dupla szálú DNS-törést előidézni.<sup>1</sup> Az endogén ágensek lehetnek metabolikus folyamatok termékei, végtermékei (pl. acet-aldehid, formaldehid) vagy a replikációs stressz. Ez utóbbi a DNS sérülékenységet jelenti a replikáció (DNS-szintézis lépése a sejtciklusban, S-fázis) alatt, még külső károsító hatások nélküli, teljesen zavartalanul zajló sejtciklusban is. A replikációt számos tényező akadályozhatja, pl. a szabálytalan DNS- vagy kromatinstruktúra, a DNS-kötő fehérjék vagy a transzkripció gépezetét blokkoló anyagok.<sup>1,2</sup>

A szervezetet ért genotoxikus hatások kivédésére számos DNS-repair mechanizmus alakult ki. A DNS-repair azoknak a hibajavító, enzimatis folyamatoknak az összességét jelenti, melyek a DNS különféle károsodásait, módosulásait képesek helyreállítani. Ezeket a folyamatokat, melyekben fehérjék százai vesznek részt, alapvetően három fő lépés jellemzi: a DNS-ben történt módosulás felismerése, a károsodott rész eltávolítása vagy további módosítása és végül a hiányzó nukleotidok újraszintetizálása és a DNS-szálak egyesítése. A legtöbb DNS-repair folyamat erősen konzerválódott a baktériumoktól kezdve



**DR. NAGY DÓRA**

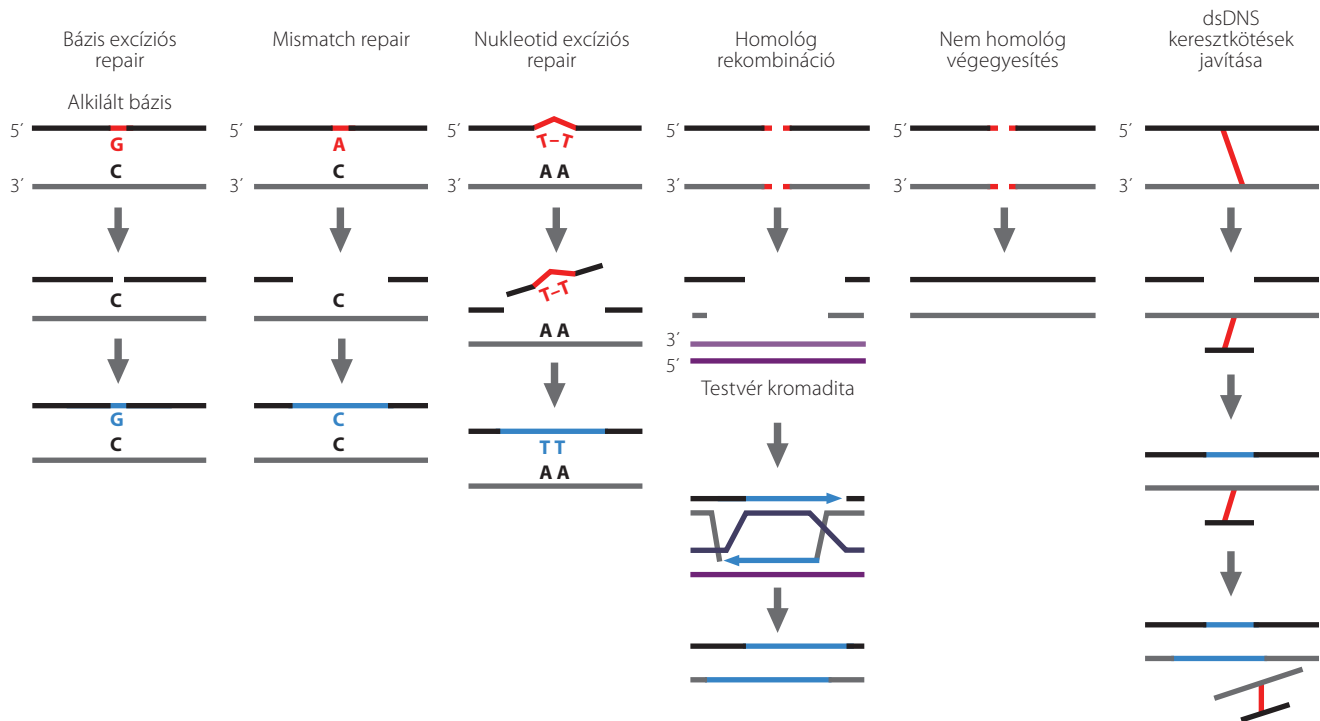
PhD, egyetemi adjunktus, Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Genetikai Intézet

az emberi szervezeten, ami szintén hangsúlyozza a fontosságukat.<sup>3</sup>

A DNS-károsodás nem meglepő módon számos betegség kialakulásához vezethet, melyek nagyon heterogén csoportot alkothatnak. Gyakori jellemzőjük

01.  
ÁBRA

Repair mechanizmusok sematikus ábrázolása



Az ábra Keijzers és mtsai által készített összefoglaló közlemény alapján készült reprodukció.<sup>3</sup>  
Piros szín jelöli a DNS-léziót, a kék szín pedig a javított állapotot.

azonban, hogy a hibajavítás elégtelensége miatt felgyorsulnak az öregedési folyamatok a sejtekben, és a tumorképződés is gyakoribb.<sup>3</sup> A következőkben a hibajavító folyamatok ismertetése által azokat a monogén betegségeket mutatjuk be, melyeket a magukban a javító folyamatok génjeiben bekövetkező mutációk okoznak. Ezek a betegségek leggyakrabban autoszomális recesszív öröklésmenetet mutatnak.

A DNS-repair mechanizmusok között hat különböző folyamatot különíthetünk el a DNS-ben bekövetkezett károsodás alapján (1. ábra, 1. táblázat).

**BÁZISEXCÍZIÓS REPAIR (BER)**

Ez a folyamat az oxidáció, a deamináció és az alkiláció következtében kialakuló egyszerű bázismódosulásokat tudja javítani, melyek igen gyakran – kb.  $10^5$  lézió/sejt/nap gyakorisággal – lépnek fel.<sup>1</sup> A bázismódosulások kisebb disztorziókat okoznak a DNS-hélix szerkezetében, melyeket a DNS-glikoziláz enzimek ismernek fel és távolítanak el. A glikozilázaktivitás elvesztése familiáris adenomatózus polipózis betegséghez vagy immundeficienciához vezethet. Ez utóbbit az uracil-DNS-glikoziláz enzim hibája okozza, mely az immunglobulinok érésében

játszik szerepet. A DNS-léziók felismerését követő lépésekben bekövetkező hibák inkább neurodegeneratív betegségekhez vezetnek: ataxia-teleangiectázia és spinocerebelláris ataxiák bizonyos típusainak kialakulásához (2.a táblázat).

Ataxia-teleangiectáziában a tünetek érinthetik az idegrendszert, az immunrendszert és a tüdőt. A klinikai manifesztáció változó súlyosságú lehet. A betegség általában 1 és 2 éves kor között kezdődik kóros fej- és szemmozgások jelentkezésével, egyensúlyvesztéssel, melyet később elmosódó beszéd követhet. A teleangiectáziás bőrtünetek 3 és 6 éves kor között vagy serdülő-

korban kezdenek el megjelenni. A koordinációs hibák, végtagtremor, koreoatetózis általában 9-10 éves kor körül jelentkezik, és progrediál. A betegek többségének intellektusa megtartott, de kb. egyharmaduknál tanulási nehézség, mérsékelt értelmi deficit észlelhető. A növekedésben való elmaradás szintén gyakori tünet lehet. Immundeficiencia recidív szinuszitiszek,

pneumóniák, bronchiektáziák formájában jelentkezhet.<sup>4-6</sup>

Ataxia-okulomotor apraxia szindrómákban a jellegzetes szemtünetek (okulomotor apraxia, hipometrikus szakkádok, tekintési nisztagnus, progresszív externális oftalmoplégia) az esetek kb. 86%-ában előfordulnak. Végtagi, törzsi és cerebelláris ataxia egyaránt jelentkezhet izomgyen-

geséggel vagy disztóniával, diszarthriával, koreoatetózissal, kisagyi atrofíával és perifériás neuropátiával. A betegek többsége 10 éves korára tolószékhez kötötté válik. Gyakran (75–80%-ban) hipalbuminémia, hiperkoleszterinémia is jelentkezik.

A Machado–Joseph-szindrómára jellemzők az ataxia mint fő tünet mellett a szemtünetek (oftalmoplégia, nisztag-

## 01. TÁBLÁZAT

▶ A DNS-ben létrejött károsodások és az azokat javító mechanizmusok lépései

DNS-REPAIR NEVE	KÁROSÍTÓ ANYAG	DNS-BEN OKOZOTT MÓDOSULÁS	HIBAJAVÍTÁS LÉPÉSEI ÉS A BENNÜK RÉSZT VEVŐ FEHÉRJÉK, ENZIMEK
▶ Bázisexcíziós repair (BER)	Alkilálószeresek, oxidáló, deamináló anyagok	Egy-egy bázis alkilálása, oxidálása, deaminálása (pl. 8-oxoguanin)	<ol style="list-style-type: none"> <li>DNS-glikozilázok (UNG, NTHL1) felismerik a károsodott bázist, hidrolizálják a bázis és a dezoxiribóz lánc közötti kötést, és eltávolítják a károsodott bázist</li> <li>A bázishiányos helyen a foszforibóz láncot az apurínáló-apirimidináló endonukleáz (APE1) hasítja, és egybázisos rést hagy a DNS-ben</li> <li>A hiányos DNS-végeket a „végfeldolgozó” enzimek (aprataxin [APTX], polinukleotid-kináz-3-foszfataz [PNKP], röntgensugár keresztkomplement 1 [XRCC1], tirozil-DNS-foszfodiészteráz 1 [TDP1], DNS-topoizomeráz 1 [TOP1]) módosítják</li> <li>A DNS-polimeráz β eltávolítja a foszforibóz maradványt, és a hiány helyére új bázist épít be, a DNS-ligáz I vagy II pedig összerasztja a DNS-láncot</li> </ol>
▶ Mismatch repair (MMR)	Replikációs hiba	DNS-replikáció alatt rossz bázisbeépülés, kis inzerciók/delécioók (pl. G-C helyett G-A mispair)	<ol style="list-style-type: none"> <li>A rosszul párosított bázist heterodimerek ismerik fel, melyeket az <i>E. coli</i> MutS homolog 2, 3 és 6 fehérjék (MSH2, MSH3, MSH6) alkotják</li> <li>A heterodimerek aktiválnak egy újabb heterodimer-képződést, amelyet az <i>E. coli</i> MutL homolog 1 fehérje (MLH1) és a PMS2 fehérje alkot. Ez a heterodimer teszi lehetővé a DNS hasítását</li> <li>Az EXO1 exonukleáz kihalítja a rosszul párosított bázist, és a DNS-szálat degradálódik</li> <li>Végül a DNS-polimeráz δ vagy ε újra szintetizálja a DNS-szálat a kihalított régióban a PCNA-kofaktor (proliferáló sejt nukleáris antigén) segítségével. A DNS-ligáz III pedig összerasztja a kész DNS-láncot</li> </ol>
▶ Nukleotid-excíziós repair (NER)	UV sugárzás	Nagy kiterjedésű DNS-hélix-torziók (pl. pirimidindimerek: T-T)	<p><b>Globális genomjavító folyamat</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A károsodáspecifikus DNS-kötő proteinek (xeroderma pigmentosum csoport fehérjék [XPE, XPC], komplementfehérjék [DDB1 és RAD23B] ismerik fel a DNS-léziót. További faktorok toborzódnak a javításhoz</li> <li>Az XPB és XPD helikázok a DNS-hélixet az adott helyen kitekerik</li> <li>Az XPA stabilizálja a kibontott komplexet és aktiválja a replikációs proteint (RPA)</li> <li>Az XPF és XPG nukleázalegységek a léziótól 5' és 3' irányban hasítják a DNS-t. A köztes DNS-szakasz eltávolításra kerül, miközben az RPA védi a DNS-szakaszt a további károsodástól</li> <li>DNS-polimeráz δ vagy κ a PCNA-kofaktorral újra szintetizálja a DNS-szálat, amit a DNS-ligáz III forraszt össze</li> </ol> <p><b>Transzkripcióhoz kapcsolt javítás</b></p> <p>Az RNS-polimeráz elakad a léziónál, mely aktiválja az ubikvitin-ligáz-komplex alegységeit, a CSA-t (ERCC8) és CSB-t (ERCC6)</p>

01.  
TÁBLÁZAT

▶ A DNS-ben létrejött károsodások és az azokat javító mechanizmusok lépései (folytatás)

DNS-REPAIR NEVE	KÁROSÍTÓ ANYAG	DNS-BEN OKOZOTT MÓDOSULÁS	HIBAJAVÍTÁS LÉPÉSEI ÉS A BENNÜK RÉSZT VEVŐ FEHÉRJÉK, ENZIMEK
▶ Homológ rekombináció (HR)	Kemoterápiás szerek, ionizáló sugárzás (pl. gamma-sugárzás)	dsDNS-törések: DNS foszforibóz váza szimultán törik mind a két szálon	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A dsDNS-törést az MRN-komplex ismeri fel, ami áll egy dupla szálú törést javító nukleázból (MRE11), egy dupla szálú törést javító proteinből (RAD50) és a nibrin fehérjéből (NBS1). Ezután aktiválódik az ATM szerin/treonin-kináz</li> <li>2. Az MRN-komplex a C-terminális kötő protein (CtIP) segítségével meghatározza a DNS-töréspontokat és reszekálja a DNS-szakaszt oly módon, hogy a 3'-végen túlnyúló szakasz keletkezik. Ezt a folyamatot segíti a BRCA1 protein (mellrák-, petefészekrák-asszociált nukleáris foszfoprotein)</li> <li>3. Az egyszálúvá vált DNS-t az RPA protein lefedi, és aktiválja az ATR szerin/treonin-kinázt. Megáll a sejtciklus. További proteinek (BRCA2, RAD51) gyűlnek oda, eltávolítják az RPA-t az egyszálú DNS-ről</li> <li>6. A DNS-polimeráz <math>\delta</math> vagy <math>\epsilon</math> újra szintetizálja a testvérkromatida homológ templát szekvenciája alapján a PCNA kofaktor segítségével a hiányzó DNS-szakaszt.</li> <li>7. Így összetett struktúrák jönnek létre, melyeket csak speciális helikázok (pl. BLM) képesek feloldani. Ezek feloldása után a DNS-szálat a DNS-ligáz III ragasztja össze</li> </ol>
▶ Nem homológ végegyesítés (NHEJ)	Kemoterápiás szerek, ionizáló sugárzás	dsDNS-törések: a DNS foszforibóz váza szimultán törik mind a két szálon	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A Ku70 és Ku80 protein heterodimert képez, mely felismeri a dsDNS-törést és állványszerűen összeköti a tört végeket</li> <li>2. A heterodimer komplexet képez egy kinázzal (DNS-PKs) és egy két alegységből álló ligázzal (XRCC4-LIG4)</li> <li>3. A lépéshez további kiegészítő faktorok (XLF, RAG1 és RAG2) is szükségesek, melyek elősegítik a végek feldolgozását és összekötését</li> <li>4. A kis részeket a DNS-polimeráz <math>\mu</math> vagy <math>\lambda</math> építi be. A tört végeket „végfeldolgozó” endonukleázok (Artemis, aprataxin) dolgozzák fel, hogy alkalmasak legyenek a ligációra. A DNS-ligáz IV kapcsolja össze a részt a DNS-szálon</li> </ol>
▶ dsDNS-keresztkötések javítása	Alkilálószeresek, ciszplatin, PUVA, mitomycin-C, aldehidek (formaldehid, acetaldehid)	Kovalens keresztkötések a DNS dupla szálai között; pl. acetaldehid-keresztkötés	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A nem replikálódó sejtekben a keresztkötést valószínűleg a nukleotidexcíziós repair folyamat lépései állítják helyre</li> <li>2. A replikáció alatt a Fanconi-anémia csoport fehérjéi (FANCA-FANCW) javítják ki a keresztkötéseket. A keresztkötést a FANCM vagy a FAAP24 protein ismeri fel. További Fanconi-faktorok toborzódnak a komplexhez, amelyek szabályozzák az endonukleázok aktivitását és stabilizálják a replikációs villát. A DNS dupla szálán törés keletkezik a keresztkötéstől 5' és 3' irányban is. A hibát tartalmazó szakasz kifordul, és helyette a DNS-polimeráz <math>\nu</math> vagy <math>\zeta</math> újraszintetizálja a szakaszt</li> </ol>

dsDNS: dupla szálú DNS; PUVA: psoralen–UV-A kombinált kezelés

mus, blefaroptózis), diszfágia, diszartria, záróizom-diszfunkciók, izomgörcsök, spaszticitás, rigiditás, faszikulációk, perifériás neuropátia (vibráció és hőérzet csökkenése, fájdalom). Klinikailag a tünetek nagyon változatos megjelenésűek lehetnek, általában progresszívek. A betegség hátterében az ataxin 3 gén (*ATXN3*)

CAG trinukleotid ismétlődésével járó expanzíója áll.<sup>4–6</sup>

Az *NTHL1* gén mutációja által okozott familiáris adenomatózus polipózis 3-as típusában a gasztrointesztinális traktusban megjelenő adenómák mellett más malignitásokra (endometrium, bőr-, mell-, hólyagrák vagy melanóma) való hajlam is megnő.<sup>4</sup>

Nemcsak a monogénis betegségekben fontos a bázisexcíziós repair, hanem az időskori kognitív hanyatlást okozó neurodegeneratív folyamatokban is, mivel az antioxidáns kapacitás csökkenése miatt a metabolikus folyamatokból származó reaktív oxigéngyökök felszaporodnak, a DNS-ben bekövetkező oxidációs bázismódosulások

felhalmozódnak, melyekre a neuronok ki-fejezetten érzékenyek.<sup>3,7</sup>

### MISMATCH REPAIR

A mismatch repair (MMR) útvonal fel-derítéséért 2015-ben Paul Modrich bio-kémikus Nobel-díjat kapott. Az MMR

folyamat a DNS-replikáció alatt rosszul beépült bázisokat cseréli ki a helyes bá-zisokra. A sejtosztódások alapjául szol-gáló replikációs folyamatban az eredeti DNS-molekula alapján két új, egyforma DNS-molekula szintetizálódik polimeráz enzimek segítségével (1. táblázat). Ha

a replikációs hibák kijavítása elmarad, az erős mutagén hatással bír. Az MMR génjeiben bekövetkező szomatikus vagy csíravonal-mutációk miatt hiányozhat a normális MMR aktivitás, ezáltal foko-zott a mutagenézis, ami a sejtek malignus transzformációjához, tumorképződéshez,

## 02a. TÁBLÁZAT

► Monogén DNS-repair betegségek klinikai jellemző

DNS-REPAIR	BETEGSÉGEK NEVE	ÖRÖKLÉSMENET (KÓROKI GÉNEK)	KLINIKUM	GYAKORISÁG
Bázisexcíziós repair (BER)	Ataxia-okulomotor apraxia (1-es, 4-es, 5-ös típus)	AR ( <i>APTX</i> , <i>PNKP</i> , <i>XRCC1</i> )	Neurodegeneráció: okulomotor apraxia, ataxia, koreoatetózis, hipotónia, disztónia, tremor, diszarthria, demencia, mentális retardáció, kisagyi atrófia, hipalbuminémia, hiperkoleszterinémia	1:900 000–<1:1 000 000
	Familiális adenomatózus polipózis (3-as típus)	AR ( <i>NTHL1</i> )	Multiplex adenómák, kolorektális rák, társuló malignitásokra való fokozott hajlam	1:7000–1:22 000
	Hiper-IgM-szindróma	AR ( <i>UNG</i> )	Immundeficiencia	Néhány eset
	Machado–Joseph-szindróma (spinocerebelláris ataxia 3-as típusa)	AD ( <i>ATXN3</i> ) (trinukleotid repeat expansió)	Neurodegeneráció: ataxiák, szemtünetek (oftalmoplégiák, nisztagmus, blefaroptózis), diszfágia, diszarthria, szfinkterzavarok, izomgörcsök, spaszticitás, rigiditás, fascikulációk, perifériás neuropátia (vibráció és hőérzet csökkenése, fájdalom)	Pontos gyakorisága ismeretlen, ritka
	Mikrokefália-konvulzió-fejlődéskésés	AR ( <i>PNKP</i> )	Neurodegeneráció, mikrokefália, epilepszia, mentális retardáció	Néhány eset
	Spinocerebelláris ataxia axonális neuropátiával	AR ( <i>TDP1</i> )	Neurodegenerációs tünetek, hasonlóak a Machado–Joseph-szindrómáéhoz	Pontos gyakorisága ismeretlen, ritka
	Ataxia teleangiectázia	AR ( <i>ATM</i> )	Teleangiectáziák a conjunctiván, bőrön, fej- és szem-mozgászavar, egyensúlyzavar, végtagok tremora, koreoatetózis, mérsékelten csökkent intellektus, tanulási nehézségek, anémia, malignitás, hipogonadizmus, immundeficiencia, növekedési elmaradás, röntgen-sugárzással szembeni érzékenységek	1:40 000–1:100 000
Mismatch repair (MMR)	Ataxia teleangiectázia (2-es típus)	AR ( <i>PCNA</i> )	Tüneteket lásd fent, ataxia teleangiectázia	Pontos gyakorisága ismeretlen
	Hiper-IgM immundeficiencia	AR ( <i>MLH1</i> )	Immundeficiencia	Pontos gyakorisága ismeretlen, ritka
	Lynch-szindróma	AR ( <i>PMS2</i> ), <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i>	Malignitások: nem polipózis eredetű vastagbélrák, endometrium-, gyomor-, pancreas-, ureter-, vesemedence eredetű, epevezeték-, vékonybélrák, agytumorkok, keratoakantóma	A kolorektális karcinómák 3–5%-a
	Mandibula-hipoplázia–siketség–progéria–lipodisztrófia (MDPL)	AD ( <i>POLD1</i> )	Hipogonadizmus, alacsony termet, szkeletális deformitás, korai öregedés tünetei	Pontos gyakorisága ismeretlen, ritka

AR: autoszomális recesszív öröklődés, AD: autoszomális domináns öröklődés, dsDNS: dupla szálú DNS

A klinikai és genetikai jellemzők összegyűjtése az Orphanet, OMIM és GeneReviews adatbázisokból történt<sup>4–6</sup>

02b.  
TÁBLÁZAT

Monogén DNS-repair betegségek klinikai jellemzői

DNS-REPAIR	BETEGSÉGEK NEVE	ÖRÖKLÉSMENET (KÓROKI GÉNEK)	KLINIKUM	GYAKORISÁG
Nukleotidexcíziós repair (NER)	Ataxia teleangiectázia (2-es típus)	AR (PCNA)	Neurodegeneráció, hipogonadizmus, alacsony termet, UV-szenzitivitás	Pontos gyakorisága ismeretlen
	Cerebro-okulo-facio-szkeletális szindróma	AR (CSB, ERCC1, XPD, XPG)	Neurodegeneráció, mikrokefália, alacsony termet, szkeletális anomáliák, UV-szenzitivitás	<1:1 000 000
	Cockayne-szindróma	AR (CSA [ERCC8], CSB [ERCC6], XPF)	Növekedés súlyos elmaradása, karakterisztikus arcdiszmorfia (mikrokefália, nagy fülkagylók, vékony orr, enoftalmusz, katarakta), lipoatrófia, korai bőröregedés, kachexia, progresszív neurodegeneráció (fehérállomány diffúz hipomielinizációja, putamen kalcifikációja, vermis-atrófia, cerebelláris ataxia, spaszticitás, perifériás demielinizáló neuropátia, retinopathia pigmentosa, szenzoneurális hallásvesztés), mentális retardáció, hipogonadizmus, UV-szenzitivitás	1:200 000–1:500 000
	Trichotiodisztrófia	AR (XPD, GTF2H5)	Hipogonadizmus, mikrokefália, alacsony termet, szkeletális deformitás, UV-szenzitivitás	Pontos gyakorisága ismeretlen
	Xeroderma pigmentosum	AR (XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG [ERCC5], XPV [POLH1])	Extrém mértékű UV-szenzitivitás, melanóma és nem melanómás bőrrák, bőr pigmentációjának változásai, neurodegeneráció (szerzett mikrokefália, progresszív szenzoneurális hallásvesztés, areflexia, spaszticitás, ataxia, konvulziók és progresszív kognitív hanyatlás)	1:1 000 000

leggyakrabban kolorektális rák kialakulásához vezet.

A hereditár kolorektális rákbetegség, a Lynch-szindróma hátterében is ennek az útvonalnak a hibái állnak (az útvonal fehérjéit kódoló gének: *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*) (2.a táblázat). Lynch-szindrómában a nem polipózis eredetű vastagbélrák a jellemző, mely mellé számos egyéb tumortípus is társulhat: az endometrium, gyomor, ovarium, pancreas, ureter, vesemedence, epevezeték, vékonybél vagy az agy daganatai. Általában 50 éves kor előtt diagnosztizálják.<sup>5</sup>

Az MMR gének mutációi típusosan mikroszatellita-instabilitást okoznak. A mikroszatelliták rövid, repetitív DNS-szakaszok, amelyeknél a DNS-polimeráz enzimek hajlamosak „elcsúszni”. Ez a tandem nukleotidisméltódések hosszúságának megváltozását idézheti elő genomszerte,

melyek deléziós-inzerciós hurkokat tudnak létrehozni, ezek pedig – ha kijavításuk elmarad – leolvasási kereltolódással jár (frameshift) vagy aminosavcserevel jár (missense) mutációkat okozhatnak a génekben a későbbi replikációs ciklusokban. Ez végeredményben különféle fehérjék funkciózavarához vezet.<sup>3,8</sup>

### NUKLEOTIDEXCÍZIÓS REPAIR

A terjedelmes DNS-hélixet torzító léziók eliminációját végzi a nukleotidexcíziós repair (NER). Ezek a léziók változatosak, szerkezetükben különfélék lehetnek, pl. ultraibolya sugárzás hatására kialakult pirimidin dimerek. A NER során „vágás és foltozás” reakció következik be. A NER két útvonalon mehet végbe, attól függően, hogy a DNS-lézió miként kerül felismerésre. Az egyik a globális genomi javítás, melynek során különböző enzimek (xero-

derma pigmentosum C-csoportja, RAD23 homológ B) a teljes genomot szűrik a DNS-hélix-torziókra és javítják azokat, a másik a transzkripcióhoz kapcsolt NER, amely csak a transzkripció során következik be, oly módon, hogy az RNS-polimeráz II-t megállító léziókat ismeri fel és távolítja el, hogy a génexpresszió zavartalanul folyhasson tovább. A génexpresszió leállása sejthalálhoz vezethet. A károsodás felismerése után a DNS-léziót tartalmazó oligonukleotid-szekvencia (előtte és utána kis ráhagyással) kivágásra kerül, a DNS-polimeráz pedig újrászintetizálja a hiányzó szakaszt a komplementer szál alapján.<sup>3,9</sup>

Ha a globális genomi javítás szenved csorbát, akkor a különféle malignitásokra való hajlam nő meg jelentősen, ha pedig a transzkripcióhoz kapcsolt NER a hibás, akkor az a betegségek széles spektrumát

## 02b. TÁBLÁZAT

► Monogén DNS-repair betegségek klinikai jellemzői (folytatás)

DNS-REPAIR	BETEGSÉGEK NEVE	ÖRÖKLÉSMENET (KÓROKI GÉNEK)	KLINIKUM	GYAKORISÁG
Homológ rekombináció (HR)	Ataxia-okulomotor apraxia	AR ( <i>SETX</i> )	Lásd 2.a táblázat	1:900 000
	Ataxia teleangiektázia (2-es típus, variáns)	AR ( <i>ATM, PCNA, MRE11</i> )	Lásd fent	Pontos gyakorisága ismeretlen
	Bloom-szindróma	AR ( <i>BLM</i> )	UV-szenzitivitás, prenatális és posztnatális növekedés elmaradása, teleangiektáziák, tenyéri, talpi eritéma, hólyagképződés, a bőr hipo- és hiperpigmentációja, dolichocefália, keskeny arc, prominens orr és fülek, maxilla és mandibula hipopláziája, fokozott infekciójajlam, malignitások (leukémiák, limfómák, adenokarcinómák)	Néhány száz leírt eset, az askenázi populációban gyakoribb
	Familiáris emlőrák és petefészekrák	AD ( <i>BRCA1, BRCA2</i> )	Magas kockázat emlőrák, petefészekrák kialakulására	
	Fanconi-anémia (R típus) AD ( <i>RAD51</i> )	Anémia, hipogonadizmus, mikrocefália, alacsony termet, végtagdeformitás	Pontos gyakorisága ismeretlen	
	Hoyeraal–Hreidarsson-szindróma	X-kromoszómához kapcsolt ( <i>RTEL1</i> )	Anémia, immundeficiencia, mikrocefália, alacsony termet	1:1 000 000
	Jawad-szindróma	AR ( <i>CTIP</i> )	Mikrocefália, csontrendszeri deformitás	<1:1 000 000
	NK-sejt- és glükokortikoid-deficiencia	AR ( <i>MCM4</i> )	Anémia, immundeficiencia, pigmentációs zavar, alacsony termet	Pontos gyakorisága ismeretlen
	Nijmegen-breakage szindróma	AR ( <i>NSB1</i> )	Progresszív mikrocefália, prominens, hajlott orr, homlok ellaposodása, kisebb mandibula, felfelé ívelő szemrések, ajak- és szájpadasadék, choana-atrénia, növekedési elmaradás, az 5. ujj klinodaktíliája, a 2-3. lábujj szindaktíliája, café-au-lait foltok, vitiligo, gyenge szálú, ritkás, korán őszülő hajzat, kongenitális vesefejlődési rendellenességek, hipospadiázis, kriptorchizmus vagy uretro-anális fisztula, beszédfejlődés késése és mentális retardáció, véképző rendszeri malignitások, súlyos infekciók	Pontos gyakorisága ismeretlen, ritka
	Seckel-szindróma	AR ( <i>ATR, CTIP</i> )	Súlyos mikrocefália, törpenövés, szkeletális deformitás, pigmentációs zavar	1:100 000

AR: autoszomális recesszív öröklődés, AD: autoszomális domináns öröklődés, dsDNS: dupla szálú DNS

A klinikai és genetikai jellemzők összegyűjtése az Orphanet, OMIM és GeneReviews adatbázisokból történt<sup>4-6</sup>

okozhatja az UV-sugárzásra való fokozott érzékenységtől kezdve az UV fény indukálta bőrtumork kialakulásával járó xeroderma pigmentosumon át a súlyos, korai öregedést, progresszív kachexiát és mentális retardációt okozó Cockayne-szindrómáig. Az ezekben a betegségekben előforduló neurodegenerációs tünetek hasonlóak le-

hetnek a bázisexcíziós repair monogén betegségeinek tüneteivel.<sup>3,9</sup>

A xeroderma pigmentosum a ritka genodermatózisek közé tartozik, az extrém mértékű UV-szenzitivitás jellemző rá, amely szem- és bőrtüneteket, illetve számos bőrdaganatot képes okozni (2.b táblázat). Az érintett gének alapján a be-

tegség nyolc alcsoportba sorolható (XPA, XPG és XP variáns). Előfordulása Japánban, Észak-Amerikában és Pakisztánban gyakoribb. Ez utóbbiak?? a rokonházasságok magasabb gyakoriságával magyarázhatók. A tünetek kezdetének időpontja nagymértékben függ a napsugár-expozíció mértékétől és a génhibától. Az érintettek



több mint a felében már az élet első hónapjaiban jelentkeznek a tünetek súlyos napégés, permanens eritéma formájában. Az exponált felületeken nagyszámú szepelő, száraz bőr, hipo- vagy hiperpigmentált léziók alakulnak ki. A 20 év alatti populációban a melanóma kialakulásának kockázata 2000-szeresre, a nem melanóma eredetű bőrráké pedig 10 000-szeresre emelkedik az átlagpopulációhoz képest. A szemtünet lehet keratitisz, cornea opacitása és vaszkularizációja, fotofóbia és malignus szemtumorkok. Idegrendszeri elváltozások (szerzett mikrocefália, progresszív szenzoneurális hallásvesztés, areflexia, spasziticitás, ataxia, konvulziók és progresszív kognitív hanyatlás) az esetek kb. 30%-ában figyelhetők meg.

A Cockayne-szindróma rendkívül súlyos, több szervrendszert érintő betegség, melyre a növekedés súlyos elmaradása, karakterisztikus arcdiszmorfia (mikrocefália, nagy fülkagylók, vékony orr, mélyen ülő szemgolyó, katarakta), lipoatrófia miatt korai bőröregeedés, kachexia, fotoszenzitivitás, progresszív neurológiai hanyatlás (fehérlalomány diffúz hipomielinizációja, a putamen kalcifikációja, a vermis atrófiája, cerebelláris ataxia, spasziticitás, perifériás demielinizáló neuropátia, retinopathia pigmentosa, szenzoneurális hallásvesztés) és mentális retardáció a jellemző. Három altípusa különböztethető meg a tünetek megjelenésének ideje és súlyossága alapján. Az újszülöttkorban jelentkező súlyos formához a fenti tüneteken kívül még mikroftalmia és artrogripózis is társulhat. A tünetek súlyossága miatt a betegek várható élettartama jelentősen csökkent.<sup>4-6</sup>

### DUPLA SZÁLÚ DNS-TÖRÉSEK

Ezek a legcitotoxikusabb, legveszélyesebb DNS-léziók közé tartoznak. A javítatlanul maradt törések malignus sejtttranszformációhoz, előregedéshez és apoptózishoz vezethetnek. Kialakulásukban az ionizáló sugárzásnak fontos szerepe van. Két

fő DNS-repair folyamat foglalkozik ezeknek a lézióknak a kijavításával: a homológ rekombináció (HR) és a nem homológ vég-egyesítés (NHEJ).<sup>1</sup>

### HOMOLÓG REKOMBINÁCIÓ (HR)

Ez az igen összetett folyamat a testvérekromatidát használja templátként a DNS adott szakaszán lévő törés kijavításához. Így ez a javítómechanizmus a sejtciklusnak csak az S fázisában (DNS-szintézis fázisa) és G2 fázisában (a mitózist közvetlenül megelőző fázis) működik. Véglegesen differenciálódott sejtekben – mint amilyenek a neuronok – ez a folyamat nem működik, mert ott már nincsenek osztódó sejtek és testvérekromatidák. A kettős töréstől 5' irányban mindkét DNS-szálon hosszú (akár több kilobázisnyi) szakasz vágódik ki. Az excízió után a tört szálat egy ún. MRN-komplex (meiotic recombination 11 + RAD50 + Nijmegen-breakage szindróma 1 molekulák) horgonyozza össze, mely aktiválja az ATM-kináz enzimet. A kivágódott szakasz a testvérekromatida komplementer szekvenciája alapján hibátlanul újraszintetizálódik (1. táblázat). Kimutatták azt is, hogy időnként RNS-molekulák is szolgálhatnak templátként.<sup>3</sup> Az MRN-komplex alegységeinek a hibája miatt olyan betegségek alakulhatnak ki, mint a Nijmegen-breakage szindróma, ataxia-teleangiectázia bizonyos típusai vagy a Bloom-szindróma. A BRCA2 tumorsuppresszor gén szintén részt vesz a javító folyamatban. Míg heterozigóta mutációja esetén az emlőrákra és a petefészekrákra való hajlam nő meg jelentős mértékben, addig homozigóta mutációja esetén a Fanconi-szindróma bizonyos típusa alakul ki gyermekkori tumoros megbetegedésekkel, csontvelő-elégtelenséggel és skeletális abnormalitásokkal (2.b táblázat). Egyértelműen patognomikus tünetet nem lehet társítani a homológ rekombináció defektusaihoz, azonban általában a skeletális deformitás, az alacsonynövés, a mikrocefália és az ionizáló sugárzásra

való fokozott érzékenység tetralógiája lehet jellemző.<sup>3,10</sup>

Nijmegen-breakage szindrómában jellegzetes diszmorfia észlelhető már a megszületést követően: progresszív mikrocefália, karakterisztikus arcvonások (prominens, hajlott orr, a homlok ellaposodása, kisebb mandibula, felfelé ívelő szemrések, ajak- és szájpadsadák, a choana atréziája) formájában, melyek az életkor előrehaladtával egyre jellegzetesebbé válnak. A növekedési elmaradás alacsony termethez vezet. Emellett előfordulhatnak skeletális eltérések is, mint az 5. ujj klinodaktíliája vagy a 2-3. lábujj szindaktiliája a betegek 50%-ánál, bőrtünetek (café-au-lait foltok, vitiligo), gyenge szálú, ritkás, korán őszülő hajzat az esetek akár 70%-ában, kongenitális vesefejlődési rendellenességek, hipospadiázis, kriptorchizmus vagy uretro-anális fisztula. A beszédfejlődés késése és mentális retardáció szintén észlelhető. A későbbiekben főként vérképző rendszeri malignitások alakulhatnak ki, és súlyos, akár az életet is veszélyeztető légúti infekciók jelentkezhetnek. A betegek kb. 40%-ánál már 20 éves korra kialakul malignitás. A közép- és kelet-európai, főleg szláv populációban gyakrabban fordul elő. A differenciáldiagnosztikában érdemes figyelembe venni a Fanconi-anémiát, a Bloom-szindrómát, a ligáz-4-defektust vagy a Seckel-szindrómát, melyek szintén kromoszómastabilitással járnak. A betegség prognózisa rossz, a malignitás a vezető halál oka (2.b táblázat).

Az askenázi zsidó populációban gyakrabban előforduló, kromoszómaterékenységgel járó DNS-repair betegség a Bloom-szindróma. Jellemző rá a prenatális és posztnatális növekedés elmaradása (a felnőttek átlagos magassága 150 cm), az arc kifejezett fotoszenzitivitása, az első 2 életévben jelentkező teleangiectáziák, tenyeri, talpi eritéma, majd hólyagképződés, a bőr hipo- és hiperpigmentációja, enyhébb arcdiszmorfia (dolichocefália, keskeny



02c.  
TÁBLÁZAT

► Monogén DNS-repair betegségek klinikai jellemzői

DNS-REPAIR	BETEGSÉGEK NEVE	ÖRÖKLÉSMENET (KÓROKI GÉNEK)	KLINIKUM	GYAKORISÁG
Nem homológ végegyesítés (NHEJ)	Korai, csecsemőkori és gyermekkori kezdetű epilepsziás enkefalopátia	AR és AD ( <i>WWOX</i> , <i>CDH2</i> )	Neurodegeneráció, mikrokefália, alacsony termet	1:100 000
	Ligáz IV-szindróma	AR ( <i>LIG4</i> )	Anémia, immundeficiencia, mikrokefália, madárszerű arckarakter, alacsony termet, UV- és röntgensugárzással szembeni érzékenység, leukémiák, limfómák	Pontos gyakorisága ismeretlen, ritka
	Súlyos kombinált immundeficiencia mikrokefáliával	AR ( <i>XLF</i> )	Mikrokefália, növekedési elmaradás, ionizáló és röntgensugárzással szembeni érzékenység, anémia, immundeficiencia, alacsony termet	Pontos gyakorisága ismeretlen, ritka
	Omenn-szindróma	AR ( <i>RAG1</i> , <i>RAG</i> , <i>DCLRE1C</i> [ <i>Artemis</i> ])	Immundeficiencia, recidív infekciók, generalizált eritroderma, anémia, trombopénia, eozinofília, hipogammaglobulinémia, hipoproteinémia, hepatoszplenomegália, növekedési elmaradás	1:75 000–1:100 000
	Schimke immunooszeális diszplázia	AR ( <i>SMARCA1</i> )	Anémia, nefropátia, neurodegeneráció, alacsony termet	1:1 000 000–1:3 000 000
dsDNS keresztktések javítása	Fanconi-anémia	AR ( <i>FANCA</i> , <i>FANCB</i> [X-hez kapcsolt], <i>FANCC</i> , <i>FANCD1</i> ( <i>BRCA2</i> ), <i>FANCD2</i> , <i>FANCE</i> , <i>FANCF</i> , <i>FANCG</i> ( <i>XRCC9</i> ), <i>FANCI</i> , <i>FANCL</i> ( <i>BRIP1</i> ), <i>FANCL</i> , <i>FANCM</i> , <i>FANCN</i> ( <i>PALB2</i> ), <i>FANCP</i> ( <i>SLX4</i> ), <i>FANCS</i> ( <i>BRCA1</i> ), <i>FANCT</i> , <i>FANCV</i> , <i>FANCU</i> ( <i>XRCC2</i> ), <i>FANCW</i> , <i>RAD51C</i> , <i>XPF</i> )	Major kongenitális (skeletalis, urogenitális, kardio-pulmonális és központi idegrendszeri) malformációk, alacsonynövé (másodlagos, hormonhiány miatt), súlygyarapodás elégtelensége, mikrokefália, mikroftalmia, hüvelykujj- és radius-hiány, thenar hipopláziája, bőrpigmentációs eltérések, fülek deformitása, halláscsökkenés, csontvelő-elégtelenség, anémia, főként hematológiai malignitások (akut mieloid leukémia, mielodiszpláziaszindróma), fokozott hajlam szolid tumorokra, hipogonadizmus, infertilitás	1:160 000

AR: autoszomális recesszív öröklődés, AD: autoszomális domináns öröklődés, dsDNS: dupla szálú DNS

A klinikai és genetikai jellemzők összegyűjtése az Orphanet, OMIM és GeneReviews adatbázisokból történt<sup>4-6</sup>

arc, prominens orr és fülek, maxilláris és madibuláris hipoplázia) és az infekciókra, valamint malignitásokra való hajlam. A leggyakrabban előforduló malignitások a már gyermekkorban, serdülőkorban jelentkező leukémiák és limfómák, de ezeken kívül gyakran kialakul adenokarcinóma a gyomorban, a nyelőcsőben és a bélben, valamint ritkábban emlőrák, oszteosarkóma vagy Wilms-tumor. A betegek többségére jellemző, hogy egynél több tumoros betegségben is szenvednek. A várható élettartam átlagosan 50 év.<sup>4-6</sup>

## NEM HOMOLÓG VÉGEGYESÍTÉS

Ez a folyamat a dupla szálú DNS-töréseket oly módon javítja ki, hogy a tört végeket közvetlenül egymáshoz köti templát szekvencia használata nélkül. Éppen ezért ez az útvonal hibákra hajlamosabb, és a génekben új mutációk létrejöttét eredményezheti, viszont az egész sejtciklus alatt aktív, és nem csak osztódó sejtekben működik, ellentétben a homológ rekombinációval. A perc tizedrésze alatt képes kijavítani a léziót, kb. tízszer gyorsabban, mint a HR.

A nem homológ végegyesítés (NHEJ) lényeges szerepet tölt be az immunrendszerben is, az immunválasz diverzitásának kialakításában. Az antitestek, T- és B-sejtreceptorok V(D)J lokuszaiban dupla szálú DNS-törés következik be, ami után nem homológ végegyesítéssel számos különböző rekombináció mehet végbe. Így az antitestek és receptorok végtelen repertoárja jöhet létre, amely az immunvédekezésben fontos szerepet játszik. Amikor az NHEJ folyamata sérül, immundeficiencia alakulhat ki pl. a DNS-ligáz 4 génjének,

a *RAG1*, *RAG2* géneknek vagy az Artemis-nukleáz génnek a mutációja esetén (1. és 2.c táblázat).<sup>3,11</sup>

A ligáz 4-szindróma esetén pánцитопénia és súlyos kombinált immundeficiencia mellett más jellegzetes tünetek (gyermekkorban észlelt mikrocefália, madárarcszerű faciális diszmorfia, a fejlődés és növekedés késése, fotoszenzitív, pszoriázisszerű bőrtünetek) is észlelhetők. A klinikai kép hasonló a Nijmegen-breakage szindrómához, és limfómák, leukémiák kialakulására itt is magasabb a kockázat.<sup>5</sup>

### A DNS DUPLA SZÁLA KÖZÖTTI KERESZTKÖTÉSEK JAVÍTÁSA

Ez a folyamat a DNS dupla szála közötti kovalens keresztkötések feloldását végzi. Ezek a keresztkötések kifejezetten genotoxikusak, mivel a transzkripció és a replikációs gépezetet is blokkolni tudják, kromoszómatörésekhez vezethetnek, ami a sejtciklus leállítását és a sejt halálát okozhatja. Bár a folyamat nem teljesen ismert, a lépesei attól függően változnak, hogy a sejtciklus melyik fázisában van a sejt. Nem replikációs fázisban feltehetően a nukleotidexcíziós repair javítja ki a keresztkötést, míg a replikáció alatt a repairt az indíthatja be, hogy a keresztkötésnél a két replikációs villa összehajlik, ami ezután endonukleázokat fog aktiválni, amelyek pedig dupla szálú DNS-törést hoznak létre az adott ponton. Ezt a homológ rekombináció fogja javítani, és a folyamatot nukleotidexcíziós lépés fejezi be (1. táblázat).

Amikor a DNS-keresztkötések kijavítása hibás, a genom instabillá válik, az osztódó sejtek sérülhetnek, és olyan betegségek jöhetnek létre, mint a Fanconi-anémia csontvelő-elégtelenséggel, gyakori hematológiai malignitásokkal.<sup>3,12</sup>

A Fanconi-anémia különböző típusait eddigi ismereteink szerint 21 gén mutációja okozhatja.<sup>4</sup> Átlagosan kb. minden két-századik ember mutációhordozó lehet,

az irodalomban eddig több mint 2000 esetet írtak le.<sup>6</sup> Az esetek kétharmadában kongenitális malformációk észlelhetők: szkeletális, urogenitális, kardiopulmonális és központi idegrendszeri rendellenességek, azonban ezek még családon belül is különböző súlyosságúak lehetnek. Alacsony növekedés, súlygyarapodás elégtelensége, mikrocefália, mikroftalmia, hüvelykujj- és radius-hiány, a thenar hipopláziája, bőrpigmentációs eltérések gyakran társulhatnak a betegséghez. Az esetek egyötödében a fülek deformitása és halláscsökkenés is észlelhető (2.c táblázat). Jellegzetes tünete, a csontvelő kimerülése átlagosan 7 éves kor körül már jelentkezik; 40 éves korára minden beteg csontvelő-elégtelenségben szenved, mely akut mieloid leukémiává, mielodispláziás szindrómává alakulhat át. A betegek szolid tumorokra való hajlama szintén jelentősen fokozott, főleg a fej- és nyaki, valamint az anogenitális régiókban. Infertilitás főleg férfiak körében jellemző. A csontvelő-elégtelenség és a malignitások miatt a betegség prognózisa rossz. Hemopoetikus őssejt transzplantáció és hormonszupplementáció jó hatású lehet.<sup>5</sup>

### A DNS-REPAIR ÉS A GENOMSZERKESZTÉS

A javító folyamatok felderítése nemcsak a DNS-repair betegségek patomechanizmusát segíthet megérteni, hanem az ún. génterápiás eljárások kifejlesztéséhez is hozzájárulhat. Ilyen pl. a kísérletes fázisban lévő CRISPR/Cas9 „genomszerkesztés”.

A CRISPR halmazottan előforduló, szabályos közzel elválasztott palindromikus ismétlődéseket jelent. A Cas9 pedig egy CRISPR-hez kapcsolt protein, kettős nukleáz aktivitással, amely kis RNS-ek hatására DNS-t képes hasítani. A CRISPR/Cas9 rendszer eredendően bizonyos baktériumok adaptív immunitásában (vírusokkal szembeni védekezésében) játszik fontos szerepet. Az idegen virális DNS target

szekvenciája feldarabolódik, a kis szakaszok a bakteriális genomba beépülnek, amelyekből speciális RNS-ek íródnak át. Ezek a speciális RNS-ek kötődnek az endonukleáz aktivitású Cas9-hez, felismerik a velük komplementer szekvenciájú vírus-DNS-t, hozzákötődnek, az enzim pedig feldarabolja ezt, eliminálva a vírus hatását.

Doudna és Charpentier laboratóriumában fedezték fel 2012-ben, hogy ezt a mindössze néhány komponensből álló folyamatot fel lehet használni a genomok szerkesztésére. A Cas9 speciális kis RNS-ekkel programozható arra, hogy az általunk választott helyen dupla szálú DNS-törést hozzon létre. A dupla szálú törés ezután DNS-repair mechanizmusokat fog aktiválni: az NHEJ útvonalat, vagy esetleg alternatív útvonalként, ha templát szekvencia is van, a HR-javítást.<sup>13</sup> A tört végek egyesítésekor az NHEJ segítségével inzertálni és deletálni lehet DNS-szakaszokat (típusosan kicsi, 1–10 bp hosszú szekvenciákat). Az inzerciókkal, deléciókkal az esetek kétharmadában kereteltolódásos mutációk alakíthatók ki, melyekkel pl. géneket lehet kikapcsolni („knockout”) és ezáltal az adott génnek funkcióját vizsgálni. A HR-en alapuló repair mechanizmus pedig alkalmas lehet arra, hogy inzerciók és deléciók nélkül nagy pontossággal javítsa ki az egészséges templát szekvencia alapján a hibás génszakaszokat, ezáltal károsodott funkciójú géneket újból funkcionálissá tegyen. A módszert eddig már számos *in vitro* és állatmodellben is alkalmazták, és a humán gyógyászatban való hasznosításának távlati lehetőségei rendkívül ígéretesek.<sup>14,15</sup>

### ÖSSZEGRZÉS

Az egyre bővülő molekuláris genetikai vizsgálati módszerek segítségével egyre több kóroki gént sikerül azonosítani a betegségek hátterében. Ez egyrészt segít jobban megérteni a betegségek patomechanizmusát, másrészt azonban számos újabb kérdést vet fel. Ugyanabban

a génben előforduló mutációk többféle klinikai megjelenést, fenotípust képesek létrehozni. Erre példa az *XPF* gén, melynek mutációi okozhatnak Fanconi-anaemiát, xeroderma pigmentosumot és Cockayne-szindrómát is. Tovább nehezítheti a megértést, hogy számos repair enzim nem csak a repair folyamatokban vesz részt. Így pl. a *FANCD2* gén a DNS-reparen kívül szabályozza az inflammatoros folyamatokat és befolyásolja az epigenetikus mintázatot is.<sup>3</sup>

Bizonyos klinikai tünetek azonban egyértelműen összefüggésbe hozhatók bizonyos repair folyamatokkal, így pl. az UV-szenzitivitás a nukleotidexcíziós repair hibájával, az infekciókra való fokozott hajlam pedig a nem homológ végegyesítés hibájával. További megfigyelés az is, hogy a növekedéshormon-terápiára nem reagáló alacsonynövést, ami mikrocefáliával, diszmorfias arcvonásokkal társul, okozhatják a replikáció defektusai a velőcsőképződés során, melyből mind ideg-, mind pedig csontszövetek keletkeznek.

A fokozott tumorképződéssel járó gének vizsgálatával nemcsak a probandok diagnózisát, hanem a családtagok szűrését, a malignitások korai detektálását és ezáltal a korai intervenciót is segíthetjük. A repair folyamatok még pontosabb megismerésével pedig lehet, hogy a későbbiekben nemcsak a DNS-károsodások kivédésére lehetünk képesek, hanem akár génterápiás eljárások kifejlesztésére is.



**Levelezési cím:**  
nagydor@gmail.com



#### Irodalom:

1. Mehta A, Haber JA. Sources of DNA Double-Strand Breaks and Models of Recombinational DNA Repair. Cold Spring Harb Perspect Biol 2014;6(9):a016428
2. Tubbs A, Nussenzweig A. Endogenous DNA Damage as a Source of Genomic Instability in Cancer. Cell 2017;168(4):644–656
3. Keijzers G, Bakula D, Scheibye-Knudsen M. Monogenic diseases of DNA repair. N Engl J Med 2017;377:1868–1876
4. Online Mendelian Inheritance in Man: <https://www.omim.org/>
5. Orphanet: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
6. GeneReviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
7. Krokan HE, Bjørås M. Base excision repair. Cold Spring Harb Perspect Biol 2013;5(4):a012583
8. Li SKH, Martin A. Mismatch Repair and Colon Cancer: Mechanisms and Therapies Explored. Trends Mol Med 2016;22(4):274–289
9. Marteijn JA, Lans H, Vermeulen W, et al. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2014;15:465–481
10. Jasin M, Rothstein R. Repair of Strand Breaks by Homologous Recombination. Cold Spring Harb Perspect Biol 2013;5(11):a012740
11. Davis AJ, Chen DJ. DNA double strand break repair via non-homologous end-joining. Transl Cancer Res 2013;2(3):130–143
12. Deans AJ, West SC. DNA interstrand crosslink repair and cancer. Nat Rev Cancer 2011;11(7):467–480
13. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science 2012;337:816–821
14. Cong L, Ran FA, Cox D, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. Science 2013;339:819–823
15. Wang H, La Russa M, Qi LS. CRISPR/Cas9 in Genome Editing and Beyond. Ann Rev Biochem 2016;85:227–264

175x86